

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Redaktor działu: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz

Pacjent z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią — jak i dlaczego powinien być leczony?

Patient with arterial hypertension and dyslipidemia — how and why should he be treated?

Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia — ze względu na częste współwystępowanie oraz łączny, negatywny wpływ na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych — są jednymi z najważniejszych, podlegających modyfikacji czynników ryzyka w populacji ogólnej. Jednoczesne leczenie nadciśnienia tętniczego oraz dyslipidemii bywa trudne, a częstość osiągnięcia docelowych wartości w tej grupie chorych, przy których ryzyko sercowo-naczyniowe jest najniższe, pozostaje nieoptymalna. Aby prawidłowo leczyć te dwa schorzenia, należy stosować leki o potwierdzonych, plejotropowych, korzystnych właściwościach, takie jak na przykład atorwastatyna, perindopril i amlodipina.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (4), 245–250

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, perindopril, atorwastatyna, amlodipina

ABSTRACT

Hypertension and dyslipidemia are among the most important risk factors in the general population, due to their frequent comorbidity, and the total negative impact on the cardiovascular risk. Concomitant treatment of hypertension and dyslipidemia can be difficult, and the rate of achieving target values in this group of patients is not optimal. In order to properly treat these two diseases used agents should have confirmed properties, like in example atorvastatin, amlodipine and perindopril.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (4), 245–250

Key words: arterial hypertension, dyslipidemia, perindopril, atorvastatin, amlodipine

W stratyfikacji ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego wyróżnia się klasyczne (m.in. nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość czy dyslipidemia) oraz nieklasyczne czynniki ryzyka (m.in. obturacyjny

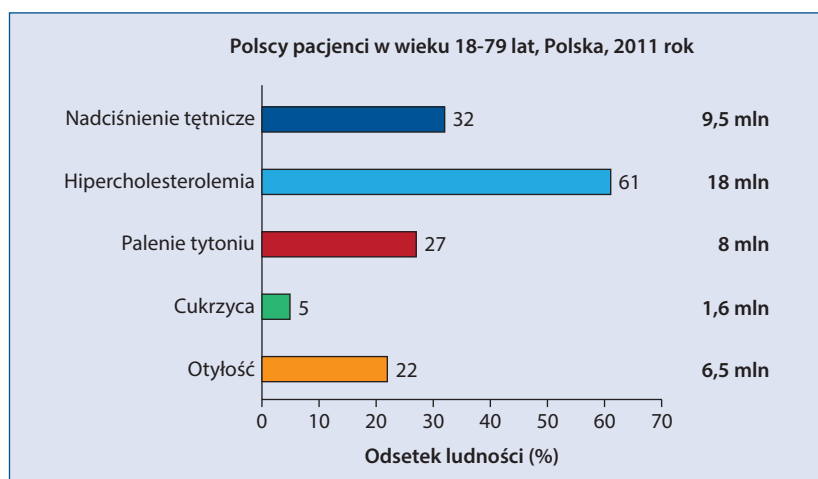
bezdech senny, choroby przyzębia czy zanieczyszczenie powietrza). To o tych pierwszych — klasycznych czynnikach ryzyka, ze względu na ich wysokie rozpowszechnienie i dostępność wielu badań przekonujących lekarzy o ich bardzo istotnej roli prognostycznej, częściej się pamięta w codziennej praktyce klinicznej.

Rzeczywiście, badania populacyjne, na czele z wielokrotnie już cytowanym badaniem NATPOL

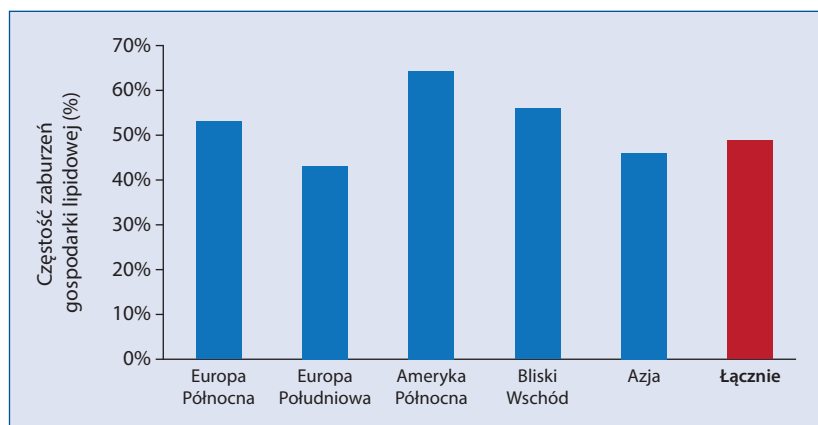
2011, przekonują, że najszerzej rozpowszechnionymi, poddającymi się modyfikacji, czynnikami ryzyka w Polsce są nadciśnienie tętnicze — dotyczące około 32% zdrowej dorosłej populacji oraz zaburzenia gospodarki lipidowej — występujące niemal 2-krotnie częściej (ryc. 1) [1].

Co ważne, u wielu pacjentów nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia gospodarki lipidowej współwystępują. Zakrojone na szeroką skalę

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Filip M. Szymański
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel. 22 599 19 58, faks 22 599 19 57
e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl



Rycina 1. Rozpowszechnienie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w Polsce (opracowano na podstawie [1])



Rycina 2. Częstość występowania zaburzeń gospodarki lipidowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (opracowano na podstawie [2, 3])

badania populacyjne przeprowadzone w 26 krajach na całym świecie wśród 17 092 pacjentów, wskazują, że największy odsetek koegzystencji obu schorzeń odnotowuje się w Ameryce Północnej, w północnej Europie przekracza on 50% i podobnie dużo wynosi globalnie [2, 3].

Oba czynniki ryzyka niezależnie wpływają na ryzyko wystąpienia na przykład choroby wieńcowej. W aktualnych wytycznych, opracowanych przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, szerzej znanych jako *II Deklaracja Sopocka*, dyslipidemia jest nie tylko

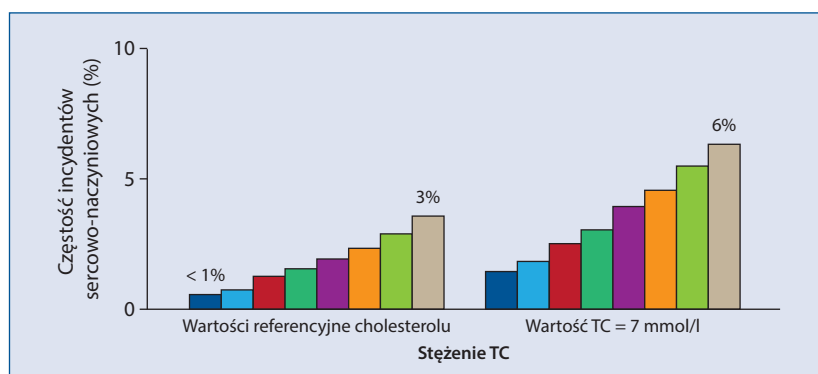
czynnikiem bardzo rozpowszechnionym, ale również takim, który praktycznie w największym stopniu wpływa na ryzyko przyszłych powikłań sercowo-naczyniowych, a jego leczenie wymaga współdziałania środowiska lekarskiego, mediów, władz samorządowych i centralnych oraz marketingu społecznego w celu ograniczenia występowania oraz niekorzystnego oddziaływania dyslipidemii na poziomie jednostkowym i populacyjnym w Polsce [4].

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT): „Nadciśnienie tętnicze pozostaje najważniejszym

czynnikiem ryzyka przedwczesnych zgonów na całym świecie. Wartości ciśnienia tętniczego [...] wykazują liniowy związek ze śmiertelnością i zapadalnością na choroby układu krążenia (zawał serca, udar mózgu, niewydolność serca, choroba tętnic obwodowych), niewydolność nerek, we wszystkich grupach wiekowych, etnicznych, zarówno u kobiet, jak i mężczyzn” [5]. Co istotniejsze, jednoczesne wystąpienie dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego powoduje, że ryzyko wszystkich wymienionych incydentów, a także ryzyko śmiertelności znacząco wzrasta.

W zamieszczonej w czasopiśmie *Lancet* analizie szacowano 5-letnie ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego zależnie od wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) w grupie pacjentów z prawidłowymi stężeniami cholesterolu w porównaniu z osobami, u których wartości te przekraczały 7 mmol/l dla stężenia cholesterolu całkowitego [6]. Wykazano, że w porównaniu z pacjentami z prawidłowymi stężeniami cholesterolu u osób z dyslipidemią ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych jest 2-krotnie wyższe i ryzyko to się zwiększa także wraz ze wzrostem wartości SBP o każde 10 mm Hg (ryc. 3).

Ze względu na tak istotne łączne wysokie ryzyko spowodowane współwystępowaniem obu chorób niezmiernie istotne jest, aby oba te czynniki ryzyka skutecznie kontrolować. Według jednej z dotychczasowych analiz, dotyczącej 7735 mężczyzn, której celem było ustalenie najskuteczniejszej metody kontroli podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego [7], leczenie tylko nadciśnienia tętniczego wiązało się z redukcją ryzyka o 10%, kontrola dyslipidemii także prowadziła do



Rycina 3. Wzrost 5-letniego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych zależnie od wartości skurczowego ciśnienia tętniczego oraz występowania podwyższonych stężeń cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*) (opracowano na podstawie [6])

redukcji o 10%. Natomiast jednocześnie osiągnięcie kontroli zarówno stężeń cholesterolu, jak i wartości ciśnienia tętniczego powodowało obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego aż o 41%, co wskazywało na synergistyczny, addytywny efekt tych równoległych działań.

Na konieczność równoczesnego leczenia dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego również zwrócono uwagę w cytowanych już wytycznych PTNT [5]. Podano zalecenie, w myśl którego „ocena globalnego ryzyka jest podstawą wyboru w odniesieniu do wie-

lu aspektów postępowania i strategii leczenia pacjenta z nadciśnieniem tętniczym”, a sama terapia nie powinna się opierać wyłącznie na leczeniu jednej choroby, ale uwzględniać całkowity profil ryzyka pacjenta. Co więcej, jednoczesne leczenie hipotensyjne i stosowanie statyny, czyli najskuteczniejszego i najczęściej stosowanego leku hipolipemizującego, jest wskazane także u osób z nadciśnieniem tętniczym obciążonych czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, a sama terapia i docelowe wartości stężenia cholesterolu frakcji

LDL (*low-density lipoprotein*) powinny być wybierane na podstawie poniższej tabeli (tab. 1).

Niestety, z badań epidemiologicznych wynika, że równoczesne osiągnięcie skutecznej kontroli obu czynników ryzyka nie zdarza się często. W populacji ogólnej jedynie u 14,3% pacjentów są jednocześnie prawidłowo kontrolowane zarówno wartości ciśnienia tętniczego, jak i lipidogramu [8]. Analizując osobno pacjentów z wieloma (≥ 3) oraz z pojedynczymi czynnikami ryzyka udowodniono, że skuteczna kontrola obu czynników dotyczy, odpowiednio, 8,1% oraz 17,4% pacjentów. Taki stan rzeczy wynika z kilku faktów. Po pierwsze łączne występowanie obu chorób nie jest dostatecznie diagnozowane — nadal zbyt rzadko wykonuje się na przykład pomiary stężeń cholesterolu w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Po drugie leczenie wciąż pozostaje suboptymalne, a część powszechnie przepisywanych preparatów hipotensyjnych oraz hipolipemizujących nie przynosi pożądanych korzyści.

Tabela 1. Konieczność leczenia i docelowe stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (NT) na podstawie występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz dysfunkcji narządów

| Sytuacja kliniczna | Ciśnienie tętnicze [mm Hg] | | | |
|---|--|---|---|---|
| | Wysokie prawidłowe SBP 130–139 lub DBP 85–89 | NT 1. stopnia SBP 140–159 lub DBP 90–99 | NT 2. stopnia SBP 160–179 lub DBP 100–109 | NT 3. stopnia SBP ≥ 180 lub DBP ≥ 110 |
| Bez czynników ryzyka | | | | |
| 1–2 czynniki ryzyka | | Statyna LDL < 115 mg/dl | Statyna LDL < 115 mg/dl | Statyna LDL < 100 mg/dl |
| ≥ 3 czynniki ryzyka | | Statyna LDL < 115 mg/dl | Statyna LDL < 100 mg/dl | Statyna LDL < 100 mg/dl |
| Powikłania narządowe, CKD 3. stopnia, cukrzyca | Statyna LDL < 100 mg/dl | Statyna LDL < 100 mg/dl | Statyna LDL < 100 mg/dl | Statyna LDL < 100 mg/dl |
| Jawna CVD, CKD ≥ 4. stadium | Statyna LDL < 70 mg/dl | Statyna LDL < 70 mg/dl | Statyna LDL < 70 mg/dl | Statyna LDL < 70 mg/dl |

SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; CKD (chronic kidney disease) — przewlekła choroba nerek; CVD (cardiovascular disease) — choroba układu sercowo-naczyniowego

Spośród leków obniżających wartości ciśnienia tętniczego ciągle najszerszej stosowaną grupą pozostają inhibitory konwertazy angiotensyny. Jest to spowodowane dwoma czynnikami — z jednej strony ich skutecznością hipotensyjną, z drugiej strony natomiast mnogością działań „pozahipotensyjnych”, które zachęcają lekarzy do stosowania tych właśnie leków. Obecnie inhibitory konwertazy angiotensyny uznaje się za leki I wyboru w leczeniu chorób współistniejących z nadciśnieniem tętniczym, takich jak:

- przerost lewej komory serca;
- choroba niedokrwienna serca;
- niewydolność serca;
- miażdżyca tętnic kończyn dolnych;
- zespół metaboliczny;
- cukrzyca;
- wysokie ryzyko u pacjenta (mnogie powikłania sercowo-naczyniowe i metaboliczne);
- dna moczanowa;
- przewlekła choroba nerek cukrzycowa/niecukrzycowa;
- niewydolność nerek;
- zaburzenia potencji.

Natomiast antagoniści wapnia (tacy jak amlodipina) są wskazani jako leki I wyboru w leczeniu takich chorób, jak:

- miażdżyca tętnic kończyn dolnych;
- nadciśnienie tętnicze u osób w podeszłym wieku;
- izolowane nadciśnienie skurczowe;
- astma oskrzelowa/przewlekła obturacyjna choroba płuc.

Przedstawicielem inhibitorów konwertazy angiotensyny — grupy leków o udowodnionym potencjalnym, korzystnym wpływie na rokowanie — jest na przykład perindopril. Jednym z głównych badań, w którym

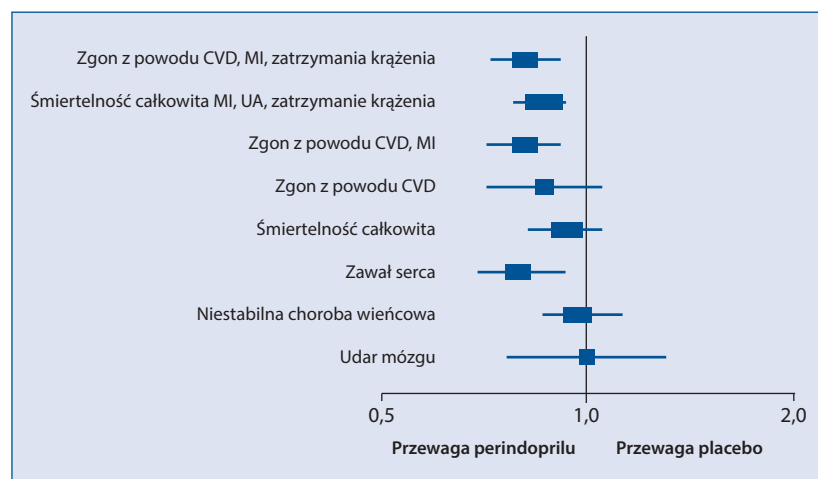
potwierdzono jego skuteczność, było badanie EUROPA (*Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial*), w którym skuteczność leku obserwowano w odniesieniu do redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, a zatem obciążonych bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [9]. Dowiedziono, że zastosowanie w tej grupie chorych perindoprilu powoduje obniżenie ryzyka zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, zawału serca oraz zatrzymania krążenia w obserwacji długoterminowej. Również w stosunku do innych, przedstawionych na rycinie 4, pojedynczych i złożonych punktów końcowych perindopril wykazywał istotne korzyści.

Z kolei najczęściej stosowanym i najlepiej przebadanym lekiem z grupy antagonistów wapnia jest amlodipina.

W terapii dyslipidemii, jak napisano w *II Deklaracji Sopotkiej*: „statyny

są podstawowymi lekami wykorzystywanymi w terapii hipercholesterolemii. Stanowią 91% wszystkich leków hipolipemizujących przepisanych w Polsce, ich zastosowanie systematycznie wzrasta” [4]. Rzeczywiście, leki z tej grupy są obecnie podstawą terapii pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej. Również w wyborze odpowiedniego leku hipolipemizującego należy się kierować jego skutecznością i siłą działania. Dwoma najskuteczniejszymi statynami dostępnymi obecnie na polskim rynku są stosowana najszerzej atorwastatyna oraz coraz częściej wybierana przez lekarzy praktyków rosuvastatyna.

Atorwastatynę przebadano w populacji pacjentów leczonych jednocześnie perindoprilem. W badaniu JCAD (*Japanese Coronary Artery Disease Study*) wykazano, że równoczesne blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz statynoterapia (niezależnie od rodzaju zastosowanego preparatu) u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem jest korzystna, między innymi z powodu



Rycina 4. Redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego związana ze stosowaniem perindoprilu u pacjentów obciążonych podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (opracowano na podstawie [9]); CVD (*cardiovascular disease*) — choroba układu sercowo-naczyniowego; MI (*myocardial infarction*) — zawał serca; UA (*unstable angina*) — dławica niestabilna

wpływu na redukcję incydentów sercowo-naczyniowych, która może być tłumaczona na przykład łącznym, korzystnym wpływem na hamowanie reakcji zapalnej [10].

Co istotne, zwłaszcza w kontekście stosowania statyn w postaci preparatów złożonych, składnikiem hipolipemizującym powinna być statyna, która nie musi być przyjmowana wieczorem — takim lekiem jest na przykład atorwastatyna. Koncepcja zalecania pacjentom stosowania statyn wyłącznie w godzinach wieczornych wynikała z farmakokinetyki starych leków. Nowoczesne molekuly, takie jak atorwastatyna, mogą być bezpiecznie stosowane w ciągu całej doby, nie ma zatem konieczności przyjmowania trójskładnikowego preparatu złożonego na wieczór.

Samo połączenie perindoprilu z atorwastatyną i amlodipiną oceniano w podgrupie *Lipid-Lowering Arm* badania ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm, ASCOT-LLA*). Było to zasadniczo pierwsze prospektywne, randomizowane i kontrolowane placebo badanie kliniczne z zastosowaniem statyn w populacji osób z nadciś-

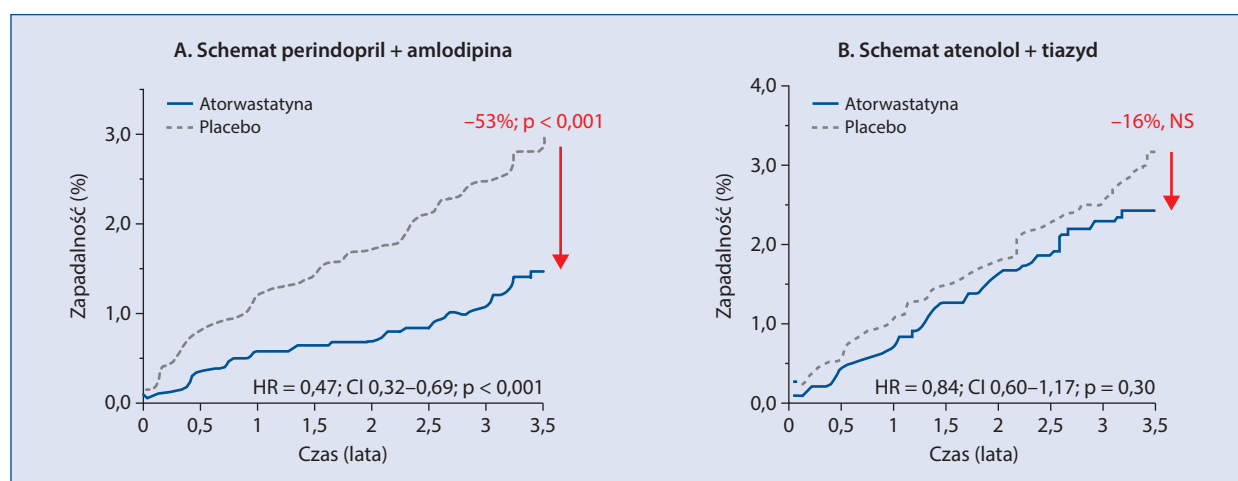
nieniem tętniczym i towarzyszącymi mu innymi czynnikami ryzyka. Z badanej populacji 19 342 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (wiek 40–79 lat) i co najmniej 3 czynnikami ryzyka choroby wieńcowej wyodrębniono grupę 10 305 chorych ze stężeniem cholesterolu 6,5 mmol/l lub niższym. Chorych tych poddano randomizacji do grupy otrzymującej (oprócz podstawowego leczenia hipotensyjnego) 10 mg atorwastatyny lub do grupy przyjmującej placebo. Zaplanowano 5-letnią obserwację, której głównymi punktami końcowymi były zgon wieńcowy i niezakończony zgonem zawały serca. Już w krótkim, bo rocznym, okresie obserwacji zauważono korzyści z dołączenia atorwastatyny do terapii hipotensyjnej i korzyści te utrzymywały się również w obserwacji długookresowej.

Dołączenie atorwastatyny do leku hipotensyjnego powodowało zmniejszenie częstości:

- udaru mózgu o 27%;
- incydentów sercowo-naczyniowych o 21%;
- incydentów wieńcowych o 29%.

W badaniu tym wykazano, że nie każde leczenie hipotensyjne

w połączeniu ze statyną przekłada się na najlepsze korzyści związane z ryzykiem sercowo-naczyniowym. To dodanie statyny do terapii perindoprilem i amlodipiną w porównaniu z terapią placebo z perindoprilem i amlodipiną przyniosło 53-procentową redukcję ryzyka. W przypadku dodania statyny do terapii atenololem i tiazylem, w porównaniu z placebo z atenololem i tiazylem, uzyskano redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego wynoszącą 16% (ryc. 5) [11, 12]. Rodzaj zastosowanej terapii hipotensyjnej ma znaczenie rokownicze. Może to być efekt pewnego rodzaju synergii — interakcji między atorwastatyną i amlodipiną w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych (hipotezy, która zasługuje zresztą na niezależną ocenę w innych badaniach). Może ona wynikać między innymi z obopólnego, korzystnego wpływu na śródbłonek naczyniowy, stres oksydacyjny, objawy dławicowe, progresję miażdżycy, stabilizację blaszki miażdżycowej, zakrzepicę oraz parametry lipidowe, co — jak wiadomo — wpływa na ryzyko sercowo-naczyniowe.



Rycina 5A, B. Wpływ schematu leczenia hipotensyjnego na rokowanie; (opracowano na podstawie [11, 12]); HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; NS — nieznamienne statystycznie

Niestety, w tej grupie pacjentów poziom przestrzegania zaleceń terapeutycznych pozostaje niezadowalający. Dlatego w leczeniu takich pacjentów bardzo przydatne mogą się okazać preparaty złożone (FDC, *fixed-dose combination*). Wyniki dotychczasowych badań służących ocenie przyjmowania statyny z lekiem hipotensyjnym jako FDC udowodniły, że pacjenci przyjmujący FDC prawie 2-krotnie częściej przestrzegali zaleceń niż pacjenci stosujący terapię tymi samymi lekami w oddzielnych tabletkach. To, z kolei, wiązało się z niższym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Podsumowując, w praktyce klinicznej pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą dyslipidemią stanowią dużą, często spotykaną grupę osób obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ich leczenie może przysparzać trudności ze względu na ograniczenia w osiąganiu docelowych wartości zarówno ciśnienia tętniczego, jak również stężeń lipidów, dlatego ważne jest wybieranie w praktyce klinicznej leków o potwierdzonych skuteczności i sile działania, takich

jak na przykład perindopril, amlodipina i atorwastatyna, które stosowane jednocześnie będą wykazywać synergiczną siłę działania.

PIŚMIENNICTWO

1. Zdrojewski T., Bandosz P., Rutkowski M. i wsp. Rozpowszechnienie, wykrywanie i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce — wyniki badania NATPOL 2011. *Nadciś. Tętn.* 2014; 18: 116–117.
2. Thoenes M., Bramlage P., Zhong S. i wsp. Hypertension control and cardiometabolic risk: a regional perspective. *Cardiol. Res. Pract.* 2012; 2012: 925046.
3. Chapman R.H., Benner J.S., Petrilla A.A. i wsp. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1147–1152.
4. Woźniakowska-Kapłon B., Filipiak K.J., Mamcarz A. i wsp. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — II Deklaracja Sopotcka. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiol. Pol.* 2014; 72: 847–853.
5. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciś. Tętn. Prakt.* 2015; 1: 1–70.
6. Jackson R., Lawles C.M.M., Bennett D.A., Milne R.J., Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005; 365: 434–441.
7. Emberson J., Whincup P., Morris R., Walker M., Ebrahim S. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 484–491.
8. Welch V., Tang S.S. Treatment and control of BP and lipids in patients with hypertension and additional risk factors. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2007; 7: 381–389.
9. Fox K.M.; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
10. Fujita M., Yamazaki T., Hayashi D. i wsp.; JCAD Study Investigators. Comparison of cardiovascular events in patients with angiographically documented coronary narrowing with combined renin-angiotensin system inhibitor plus statin versus renin-angiotensin system inhibitor alone versus statin alone (from the Japanese Coronary Artery Disease Study). *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 1750–1753.
11. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. i wsp.; ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
12. Sever P., Dahlöf B., Poulter N. i wsp.; ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2982–2988.